

AF

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-510845

(43) 公表日 平成10年(1998)10月20日

(51) IntCl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 233/86		C 0 7 D 233/86	
A 6 1 K 31/415	ADU	A 6 1 K 31/415	ADU
31/555		31/555	
38/00		C 0 7 D 233/88	
C 0 7 D 233/88		405/06	2 3 3
審査請求 有		予備審査請求 有	(全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-503330  
 (86) (22) 出願日 平成8年(1996)6月13日  
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)12月16日  
 (86) 国際出願番号 PCT/US96/10286  
 (87) 国際公開番号 WO97/00071  
 (87) 国際公開日 平成9年(1997)1月3日  
 (31) 優先権主張番号 08/491, 130  
 (32) 優先日 1995年6月16日  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 パイオフィジカ ファウンデーション  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州  
 92037 ラ ジョラ ノース トーリー  
 パインス コート 3333-#100  
 (72) 発明者 ソヴァク ミロス  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州  
 92037 ラ ジョラ ノース トーリー  
 パインス コート 3333-#100  
 (72) 発明者 ブレッシー ジェローム シー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州  
 92112 サン ディエゴ ビーオーボックス  
 ス 126874  
 (74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外7名)

最終頁に続く

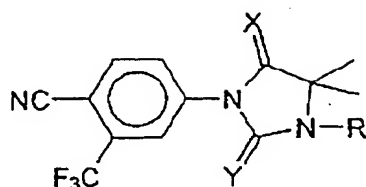
(54) 【発明の名称】 アンドロゲン関連組成物

(57) 【要約】

アンドロゲン受容体を含む腫瘍細胞の存在を検出し、そのような細胞に細胞増殖抑制及び細胞障害活性を提供するのに使用される置換フェニルチオヒダントインが提供される。本発明の化合物は、アンドロゲン受容体を含む癌細胞の検出及び治療又はアンドロゲン受容体の遮断ために、細胞増殖抑制及び/又は細胞障害剤、重質又は軽質放射性又は放射線不透過原子等のアンドロゲン受容体を含む細胞への特異的標的のためのビヒクルを提供する。

## 【特許請求の範囲】

1. 以下の式を有する化合物。



(式中、

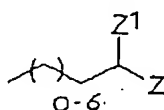
Xは、Rがアミノ、オキシ又はヨード置換アリールである場合には、Xは硫黄、酸素又は窒素であるという条件で、酸素又は窒素であり、

Yは、Rが前記アリールある場合には、Yは硫黄、酸素又は窒素であるという条件で、硫黄であり、

Rは、0乃至2個のオキシ基、0乃至1個のアミノ基、0乃至1個のハロ基、又は0乃至1個のイミダゾリル基の脂肪族結合基を含む有機基であって、前記オキシ基、前記アミノ基及び前記イミダゾリル基は0乃至1個の置換基を有する。)

2. 前記Rが、ヨード化のための環状のアミノ又はオキシ置換アラルキル基又はポリヨードアラルキル基を含み、前記アリール部分が炭素-炭素結合により又はヘテロ原子により前記アルキル部分に結合している請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 前記Rが、以下の化学式を有する請求の範囲第1項記載の化合物。



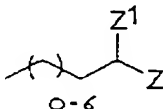
(式中、

Zはヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、ハロ又は4-ジアゾリルであり、

Z<sup>1</sup>は水素、ヒドロキシルであるか、又はZと一緒にオレフィン又はアセチレン不飽和、又は2,2-ジメチルジオキソランを提供する。)

4. 前記Z及びZ<sup>1</sup>と一緒に1つの基を形成する請求の範囲第3項記載の化合物。

5. 前記Zがヒドロキシルである請求の範囲第3項記載の化合物。
6. 前記Zがアミノである請求の範囲第3項記載の化合物。
7. 前記Zがモノ置換アミノであり、前記置換アミノ基の置換基が1乃至10個の炭素原子のアシル又はアルキルである請求の範囲第3項記載の化合物。
8. 前記Zがモノ置換アミノであり、前記置換アミノ基の置換基がキレート基である請求の範囲第3項記載の化合物。
9. 前記Zがモノ置換アミノであり、前記置換アミノ基の置換基が抗生物質である請求の範囲第3項記載の化合物。
10. 前記抗生物質がバクリタクセルである請求の範囲第9項記載の化合物。
11. 前記Zがモノ置換アミノであり、前記置換アミノ基の置換基がポリヨードアリール基である請求の範囲第3項記載の化合物。
12. 薬剤をアンドロゲン受容体を含む細胞を含む哺乳動物のホストに添加することにより前記薬剤を前記細胞に特異的に誘導する方法において、前記薬剤が請求の範囲第1項記載の化合物である方法。
13. 前記置換基が抗生物質である請求の範囲第12項記載の方法。
14. 前記置換基が放射性原子又は重質原子を含む請求の範囲第12項記載の方法。
15. 前記Rが、以下の化学式を有する請求の範囲第12項記載の方法。



(式中、

Zはヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、ハロ又は4-ジアゾリルであり、

Z¹は水素、ヒドロキシルであるか、又はZと一緒にオレフィン又はアセチレン不飽和、又は2,2-ジメチルジオキソランを提供する。)

16. 4-[3'-(2''-プロベニル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル、4-[3'-(2''-(N-t-ブトキシカルボニル)-アミノエチル)-4',4'-ジメチル-5'-イミノ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

リル、4-[3'-(2"-N-アセチルアミノエチル)-4',4'-ジメチル-5'

-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベン  
ゾニトリル、4-[3'-(2"-プロピニル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'  
-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル、  
4-[3'-trans-(2"-プロペニル-3"-ヨード)-4',4'-ジメチル-5'-オ  
キソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾ  
ニトリル、4-[3'-cis-(2"-プロペニル-3"-ヨード)-4',4'-ジメチル-5'  
-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベン  
ゾニトリル、4-[3'-(6"-チオヘキシル)ヘキシル)-4',4'-ジメチル-5'  
'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベ  
ンゾニトリル、4-[3'-(2"-(4"'-(2"'-ヨード)イミダゾリル)エチル)-  
4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-ト  
リフルオロメチル-ベンゾニトリル、4-[3'-(4"-フルオロブチル)-4',4'  
-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオ  
ロメチル-ベンゾニトリル、4-[3'-trans-(2"-プロペニル-3"-トリブチル  
スタンニル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリ  
ジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル、4-[3'-gem-(2"-プロペ  
ニル-2"-トリブチルスタンニル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキ  
ソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル、4-[3'-(  
2"-N-(p-ヒドロキシフェネチル)アミドエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オ  
キソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニ  
トリル、4-[3'-(2"-(N-3"',5' "-ジヨード-4' "-ヒドロキシフェネチ  
ル)アミドエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミ  
ダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル及び4-[3'-(6"-メタン  
スルホニロキシヘキシル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-  
イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリルからなる群から選  
択される化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## アンドロゲン関連組成物

序論技術分野

本発明の分野はアンドロゲン関連新生物の診断及び治療及びアンドロゲン受容体の遮断である。

背景

前立腺癌(CaP)の成長は、細胞核に含まれるアンドロゲン受容体の媒介で作用するアンドロゲン(男性)ホルモンの存在に依存する。前立腺癌の一時的ではあるが、唯一の効果的な治療は、癌細胞のアンドロゲン受容体を阻害するエストロゲンステロイド又は非ステロイド物質を用いた男性ホルモンの製造又は活性の妨害に基づく。これらの治療には多くの問題がある。ステロイドエストロゲンは、心臓血管の毒性が高いために断念しなければならなかった。今日臨床治療で使用されている唯一のステロイド化合物はサイプロテロンアセテートである。しかしながら、それは又グルココルチコイド及びプロゲスチン(progestin)受容体とも結合する。Flutamid、Casodex 又はAnandronのような今日臨床治療に使用されている非ステロイド抗アンドロゲンは、完全な阻害を成就するのに十分にはアンドロン受容体と結合しない。今日の抗アンドロゲンはいずれも永久的に苦痛を軽減するものではない。時間の経過に伴って、CaP 細胞が転移して増殖し、変化するためにしなくては治療が例外なく有効ではなくなる理由は不完全な受容体の阻害であると思われる。その段階では、細胞は実質的にいずれかの公知の化学療法又は放射線で左右することはできない。

前立腺癌の診断の段階での今日の器具は非常に不十分であるが、治療方式の選択には必要不可欠であることを更に考慮しなければならない。前立腺から内転移したことがはっきりすると、手術が許されなくなり、患者は全身的な治療となる。診断の段階が改良されれば、不必要な前立腺切除、重大な断節手術が回避されうであろう。

ごく最近、血液内を循環するCaP 細胞を検出するための分析試験が利用できる

ようになった。しかしながら、発見だけでは転移の存在はわからない。典型的には、初期の転移はリンパ節におこり、その後の転移は骨に発現する。 $^{99}\text{Tc}$ スキャンは骨の欠陥を視覚化しうるけれども、リンパ節の転移は所在位置を発見するのは非常に困難である。というのは、典型的には浸入された節は拡大するわけでもないし、磁気共鳴又はX線CTのいずれにも変化を示さないからである。更に、その代謝率が低いために、病的な節は $^{18}\text{F}$ -デオキシグルコースを用いた陽電子放射スペクトルでは確認できない。骨盤領域においてのみリンパ節生検が可能である。近づくにくい大動脈傍リンパ節における初期の転移は検出できないので、このような患者は不必要に手術される。近年開発された前立腺癌に対する放射標識単クローン抗体は、標的特異性が低く、血液プール、肝臓及び脾臓に長く残留するため使用がごく限られている。

CaP 放射性核種走査剤を開発する多くの試みがなされた。数種の放射性ヨウ素標識アンドロゲンステロイドが作られたが、合成が複雑である。 $^{18}\text{F}$ で標識を付けたステロイドアンドロゲンが前立腺癌のPET画像剤として可能性があるとして合成されたが、合成が複雑で陽電子放射性核種を検出するための特殊な珍しい装置(PETスキャナー)が必要であるため実用化は限られる。アンドロゲンがCaPの成長を促進することを更に考慮しなければならない。

したがって、前立腺癌の診断及び治療を提供しうる新規化合物を開発することに実際の関心がある。

#### 関連文献

N-アリール置換イミダゾリンジオンは、DE32 22 523、Offenlegungsschrift 2 6 49 925、WO88/03404、EPO 436426、EPO 494819、EPO 580459、及びTeutsch, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. (1994) 48:111-119 に報告されている。アンドロゲン受容体に対する親和性の高いリガンドとしてのトリフルオロメチル、ニトロ-及びトリフルオロメチル、シアノフェニル誘導体は、前述のTeutschの文献並びに前述の特許の多くに報告されている。

#### 本発明の要約

残りの環状原子に置換基を有する、特定のN-置換3-トリフルオロメチル-4-シアノフェニルチオ-4', 4'-ジメチルヒダントイン、それらのアミノ及びチオン

類似物が提供される。置換基には環状及び脂肪族基が含まれる。画像の形成に使用しうる、及び／又は治療指数の大きい基に特に関心がある。

#### 特定の実施態様の説明

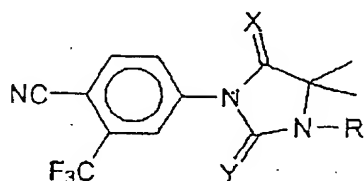
3'-N-置換基がヨードアリール基以外の基を含む場合には、ヒダントインが、もう一方の $sp^2$ 炭素原子が酸素、又は窒素（イミノ）に結合しているモノチオヒダントインである、N-置換アリールチオ-4',4'-ジメチルヒダントインが提供される。化合物には、アンドロゲン受容体に関連する診断及び／又は治療の用途がある。この化合物は、種々の細胞のアンドロゲン受容体に対して高い親和性を有し、治療のための増殖阻害又は細胞障害作用又はアンドロゲン受容体を含む細胞及び組織の検出媒体としての用途又はその他の確認のための優先的結合の少なくとも一に使用しうる。

多くの場合、本発明の組成物はN-置換基により3種類に分けられる。第一の群は、2乃至8個、通常2乃至6個の炭素原子、更に通常2乃至4個の炭素原子、特に2乃至3個の炭素原子で、脂肪族又は複素環式基であり、一般的には0乃至3個、更に通常0乃至2個のヘテロ原子、好ましくは1乃至2個のヘテロ原子を含み、誘導されていてもよく、特にアルキル化又はアシル化されている、その場合にはアルキル又はアシル基は1乃至10個、更に通常1乃至8個、好ましくは1乃至6個の炭素原子であり、アシル基は一般的には2乃至6個の炭素原子であり、非オキソカルボニルは0乃至2個の酸素原子及び／又は窒素原子、及び0乃至1個の炭素原子に結合しており、複素環式基は5乃至6員環、特に5員環であり、環構成原子は酸素及び窒素であり、一般的には1乃至3個のヘテロ原子の環構成原子を有する。第二の群は、通常、1乃至6個、通常1乃至4個の炭素原子、好ましくは2乃至3個の炭素原子及び1個のヘテロ原子の結合基であって、アミノ、オキシ、及び非オキソカルボニルのような1個以上の官能基を含む結合基（例えばウレタンのようにアミド及びエステルが含まれてもよい）によりヒダントインに結合している、しばしば細胞障害剤及び／又は画像形成剤のような薬剤を有する。第三の群は、1乃至8個、通常2乃至6個の炭素原子、好ましくは2乃至3個の炭素原子の結合基であって、アミノ、オキシ、又は非オキソカルボニル官能基、特にエステル又はアミドを含む結合基によりヒダントインの窒素に結

合している炭素環状アリール基、特にヨードアリール基を含み、アリール基がアミノ、オキシ、非オキソカルボニル、及びそれらの誘導体で置換されていてもよい。アリール基として、フェニルが特に興味深い。

アンドロゲン受容体を有する細胞を含む組織には、前立腺組織、卵巣組織、精巣組織等が含まれる。関心のあるホストには、ヒトのような霊長類、家畜及び愛玩動物が含まれる。

本発明の化合物の第一群は以下の化学式を有する。



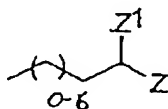
式中、

Xは、Rがヨードアリールある場合には、Xは硫黄であるという条件で酸素又は窒素であり、

Yは、Rがヨードアリールある場合には、Yは硫黄、酸素又は窒素であるという条件で硫黄であって、好ましくはX及びYは異なり、

Rは有機基であって、脂肪族でもよいし、1個以上のヘテロ原子、脂環式、芳香族、複素環式、又はそれらの混合物を含んでもよく、ヘテロ原子には酸素、窒素、硫黄等が含まれ、更に以下に詳述する。

化合物の第一群は、ヒダントインのもう一方のオキソ基が酸素又は窒素であるモノチオヒダントインを含む。これらの群は、多くの場合、以下の化学式を有するRを有する。



式中、

Zはヒドロキシル、アミノ、置換アミノ又は4-ジアゾリル、特に4-(1',3'-イミダゾリル)であり、

Z<sup>1</sup>は水素、ヒドロキシルであるか、又はZとともにオレフィン又はアセチレ



ン不飽和、又は2,2-ジメチルジオキソランを提供する。

アミノ窒素上の置換基は、化合物の用途に依存して幅広く変化する。細胞障害作用又は抗増殖性活性のためには、アミノ基は未置換でも、特に1個のアシル基による置換でもよく、その場合アシル基は、その薬物速度論的活性を変化させること、第二の細胞障害又は抗増殖性化合物を提供すること、放射線不透過原子等を担持するために金属イオン、特に放射性金属又は非金属イオンをキレートするキレート剤を提供することにより、化合物の活性を増大させるのに役立つ。放射性元素には、フッ素、ヨウ素、テクネチウム等が含まれる。興味のあるその他の金属にはガドリニウム等が含まれる。

同様に、ヒドロキシル、特に末端ヒドロキシルは、エーテル又はエステルを形成するための結合サイトとして使用しうる。その場合、酸素に結合している基は前述の記載の範囲内である。例えば、フッ素、硫黄アルキル等のような興味のあるその他の基で活性化及び置換される。

更に、アルキル連鎖により窒素に結合しているヨードアリール基を使用しうる。その場合、アルキル連鎖は1乃至6個、通常1乃至4個、好ましくは2乃至4個の炭素原子である。ヨードアリール基はアルキル基の炭素に直接結合していてもよいし、例えばアミド、第二アミン、エーテル、エステル等のような、ヘテロ原子、特に窒素又は酸素により結合していてもよい。ヨードアリール基は結合連鎖の一部として環状炭素原子に結合している非オキソカルボニル又はアミノ基を有する場合もある。ヨードアリールは一般的には1乃至4個、通常2乃至4個、更に通常2乃至3個のヨウ素原子を有し、更にオキシ、特にヒドロキシル又は1乃至3個の炭素原子のアルコキシ、アミノ、又はアルキル置換基が全部で1乃至6個の炭素原子、更に通常1乃至4個の炭素原子を有する置換アミノ（一又は二置換）、及び0乃至 $(n-1)$ 個のオキシ基（ $n$ は置換基中の炭素原子の数である）で置換されうる。窒素原子が、1乃至6個、通常1乃至4個の炭素原子及び0乃至 $(n-1)$ 個のオキシ基のアシル基、アルキル基又はオキシアルキル基で置換されている、種々のアミノ置換対称置換トリヨードイソフタルジアミド及びジアミノ置換対称置換トリヨードベンズアミドが文献に報告されている。例えば、米国特許第4,547,357号、同第4,021,481号、同第4,364,921号及び同第4,341,7

56号

及び本明細書に挙げられている参考文献を参照されたい。カルボキシル基はアルキル連鎖によりヨードアリアル基をチオヒダントインに結合させるのに使用しうる。あるいは、ヨウ素がアルケニル基の $sp^2$ 炭素原子に結合されていてもよい。

R基の例には、アリル、プロピニル、アミノエチル、アミノプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシエチル、2,3-ジヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-3-アセトキシプロピル、4-ベンズアミドブチル、4-フルオロブチル、4-ヨードブト-3-エニル、2-ヨードプロポ-2-エニル、cis及びtrans-3-ヨードプロポ-2-エニル、3-(4'-オキサゾリル-1,3)プロピル、2-(4'-ジアゾリル)エチル、3-(プロピオンアミド)プロピル、N-フェノキシカルボニル 2-アミノエチル、N-メトキシカルボニル 2-アミノエチル、3-(3',4'-ジヨード-4'-ジメチルアミノフェニル)プロピル、2-(3',4',5'-トリヨードフェニル)プロピル、N-(システイニル, グリシル, グリシル)2-アミノエチル、(3',6',9'-トリアザノキシ)エチル、p-ヒドロキシフェニルプロピル、及びN-ニトリロ三酢酸及び2-アミノエチルのカルボックスアミドが含まれる。

あるいは、化合物の細胞障害又は抗増殖活性を有意に減少させない都合のよい結合基により本発明のヒダントインに結合している種々の細胞障害剤も使用しうる。興味のある化合物には、メトトレキセート、タクソール、5-フルオロウラシル、アドリアマイシン、ブレオマイシン等が含まれる。

本発明の化合物は、特定の側基に基づく特定の手順を変化させて、従来の方法により調製しうる。ヒダントインの調製は、便宜上イソシアネートと置換 $\alpha$ -アミノアセトニトリルを含む。イソシアネートと $\alpha$ -アミノアセトニトリルの適する選択により、単一工程で最終生成物に到達しうる。あるいは、その後除去しうる保護基を用いることにより、又はヒダントインの形成に含まれるか、更なる誘導のためのサイトを提供しうる置換基を提供することにより調製しうる。種々の方法がEPO 公告第0 494 819 号及び第0 580 459 号に記載されている。本発明の実施例の節にはかなりの数の実施例が記載されている。

本発明の化合物には、予防及び治療の機会に関連する種々の用途がある。X線

、分子共鳴画像、放射性等による検出を許容する置換基を提供することにより、哺乳動物のホスト、特にヒトのアンドロゲン受容体に関連する分野を研究しうる。

したがって、アンドロゲン受容体に関連する細胞又は組織は、新生物、良性腫瘍、移動細胞等を確認するために可視化しうる。それ故、放射性原子、重金属、ヨウ素のような重い原子等を有する置換基を有することにより、アンドロゲン受容体に関連する生理学的構造を可視化しうる。

更に、本発明の化合物はアンドロゲン受容体を有する細胞の増殖を阻害する増殖阻害能を有し、それはアンドロゲン受容体に関連する信号変換に依存する。本発明の化合物はアンドロゲン受容体に対する親和性が高いことが見出され、先行技術の置換ヒダントインと比較して活性が高いことが示された。

更に、本発明のヒダントインは、その他の細胞障害剤をアンドロゲン受容体を含む細胞に輸送するビヒクルとして使用しうる。したがって、アンドロゲンの活性を阻害すると同時に、増殖を阻害することも言及されうる。それ故、化学療法剤をホストの特定サイトに向けることにより、公知の治療指数が大きく増大しうる。

本発明の組成物は従来の使用方法に従ってインビボで配合しうる。本発明の化合物は生理学的温度においてヒトの血漿中で安定であることが見出されている。本発明の化合物は、新生物細胞に関する細胞成長の阻害において、通常の細胞より実質的に大きい、すなわち治療指数の高い細胞増殖抑制及び細胞障害効果を有することが見出されている。本発明の組成物は、生理的食塩水、食塩加リン酸緩衝液、植物油、エタノール、又はその他の生理学的に許容しうるキャリアーのような従来のキャリアー中で容易に配合しうる。

診断及び治療における本発明の化合物の濃度は、化合物の目的、治療される患者、疾患の段階、本発明の化合物が単独で治療に用いられるか又は組合わせて用いられるか、投与方法、癌細胞の薬剤に対する応答等に依存して幅広く変化しうる。特定の投与量は経験的に決定しうる。配合物のその他の成分には、緩衝液、安定剤、賦形剤等が含まれうる。特定の化合物及びその配合物に依存して、投与

は経口的でも、静脈内、皮下、腫瘍内、腹腔内等を含む非経口的でもよい。

本発明の化合物は又、その細胞障害又は細胞増殖抑制効果に関してその他の化合物を評価するための競合アッセイに使用しうる。従って、本発明の化合物の細胞障害量に及ぼす薬剤の効果を標的細胞の生存率に関して決定しうる特定細胞株

を使用しうる。新生物性のアンドロゲン受容体を含む細胞を含む細胞の混合物において、本発明の化合物は通常の細胞の存在下で新生細胞を除去するのに使用しうる。したがって、アンドロゲン受容体を含む細胞が腫瘍状となるか又は腫瘍状である種々の培養において、媒体中に細胞障害量の本発明の化合物を保持することにより、細胞は選択的に殺されうる。

限定のためではなく、説明のために以下の実施例を提供する。

#### 実施例

以下の化合物は、Teutsch et al., J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1994; 1: 11-119 に記載されている一般的な方法にしたがって調製した。

##### 実施例 1

4-[3'-(2''-(N-tert-ブトキシカルボニル)-アミノエチル)-4',4'-ジメチル-5'-イミノ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-136)

粗2-トリフルオロメチル-4-イソチオシアノエート-ベンゾニトリル(700 mg、3.07 mmol)をTHF(6.0 ml)に溶解させた。室温において、トリエチルアミン(59  $\mu$ l、0.42 mmol)を攪拌溶液に添加し、その後2-(1',2'-エチルジアミノ-N-tert-ブトキシカルボニル)-2-シアノプロパン(682 mg、3.00 mmol)を添加した。反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下で40分還流し、次いで減圧下で溶媒を除去した。得られた褐色の残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/アセトン、勾配)により精製し、活性炭で処理すると、951 mg(68.1%)の淡黄色の粉末が得られた。

融点: 81℃(分解); UV (MeOH):  $\lambda_{max}$  = 234 nm( $\epsilon$  = 18841) 及び 260 nm( $\epsilon$  = 21454)。

##### 実施例 2

4-[3'-(2'',2''-ジメチル-1'',3''-ジオキソラン-4''-メチル)-4',4'-ジメチル-5'-イミノ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-163)

2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタンアミン及びアセトンシアノヒドリンから調製したアミノシアノプロパンを用い、実施例1に記載したようにしてBP

-163を調製して精製した。収率=63.3%。

UV (MeOH) :  $\lambda_{\max}$  = 230 nm ( $\epsilon$  = 23528)、244 nm ( $\epsilon$  = 22733) 及び 258 nm ( $\epsilon$  = 24590)。

#### 実施例3

4-[3'-(2''-プロペニル)-4',4'-ジメチル-5'-イミノ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-208)

アリルアミン及びアセトンシアノヒドリンから調製したアミノシアノプロパンを用い、実施例1に記載したようにしてBP-208を調製して精製した。収率=67.3%。

#### 実施例4

4-[3'-(2''-プロピニル)-4',4'-ジメチル-5'-イミノ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-211)

プロパルギルアミン及びアセトンシアノヒドリンから調製したアミノシアノプロパンを用い、実施例1に記載したようにしてBP-211を調製した。化合物をクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/アセトン、100% (10%のセグメントにより50:50勾配)) により精製し、橙色のオイルとして単離した。生成物を更に特性決定することなく加水分解工程 (実施例12) にそのまま用いた。

#### 実施例5

4-[3'-(2''-(4' ''-イミダゾリル)エチル)-4',4'-ジメチル-5'-イミノ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-210)

4-(アミノエチル)イミダゾール及びアセトンシアノヒドリンから調製したアミノシアノプロパンを用い、実施例1に記載したようにしてBP-210を調製した。化

合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色のオイルとして単離した。更に精製することなく次の加水分解工程（実施例13）で使用した。

#### 実施例6

4-[3'-(2"-p-ヒドロキシフェニルエチル)-4',4'-ジメチル-5'-イミノ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-212)

p-ヒドロキシフェネチルアミン及びアセトンシアノヒドリンから調製したアミノシアノプロパンを用い、実施例1に記載したようにしてBP-212を調製した。シリカゲルクロマトグラフィー（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/アセトン、勾配）により精製すると、淡黄色の固体が得られ、このものを更に特性決定することなく加水分解工程に直接用いた（実施例14）。

#### 実施例7

4-[3'-(2"-アミノエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-138)

BP-136 (300mg, 0.66mmol) を、室温で攪拌しながらMeOH (3.5ml) 及び2NのHCl (0.065ml) に溶解させた。反応混合物を2時間還流し、次いで減圧下で溶媒を除去し、得られた固体をイソプロパノールから塩酸塩として結晶化させた。収量204mg (79.0%)。

融点：>200℃；UV (MeOH)：λ<sub>max</sub>=234nm (ε=18441) 及び252nm (ε=20891)。

#### 実施例8

4-[3'-(2",3"-ジヒドロキシプロピル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-135)

適するイミン (BP-163, 実施例2) を用い、実施例7に記載したようにしてBP-135を調製した。反応混合物を氷及び水の混合物に注ぐことにより生成物を単離した。生成物をEtOAcで抽出し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。BP-135をシリカゲルクロマトグラフィー（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/アセトン、勾配）によ

り精製し、次いで活性炭で処理すると、吸湿性の非晶質固体が得られた。収率＝68.1%。

UV (MeOH) :  $\lambda_{\max} = 234 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 17480$ ) 及び  $254 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 19963$ )。

#### 実施例 9

4-[3'-(2"-プロペニル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキノ

-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-82)

適するイミン (BP-208, 実施例 3) を用い、実施例 7 に記載したようにして BP-82 を調製した。反応混合物を氷及び水の混合物に注ぐことにより生成物を単離した。生成物を EtOAc で抽出し、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥させ、減圧下で溶媒を除去した。BP-82 を活性炭で処理することにより精製し、イソプロパノールから結晶化させた。収率＝87.4%。

融点：146～148℃；UV (MeOH) :  $\lambda_{\max} = 232 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 18022$ ) 及び  $254 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 21877$ )。

#### 実施例 10

4-[3'-(2"-N-(*t*-ブトキシカルボニル)-アミノエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキノ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-137)

反応混合物を 50℃ に 8 時間加熱すること以外は、実施例 7 に記載したようにして BP-136 から BP-137 を調製した。得られた白色結晶沈殿物を濾過し、冷たい MeOH/H<sub>2</sub>O (50:50) で洗浄した。収率＝87.1%。

融点：173～175℃；UV (MeOH) :  $\lambda_{\max} = 234 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 18573$ ) 及び  $256 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 21499$ )。

#### 実施例 11

4-[3'-(2",2"-ジメチル-1",3"-ジオキソラン-4"-メチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキノ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-134)

BP-163 のシリカゲルクロマトグラフィー精製における不純物として BP-134 を単

離した。

融点：50℃（分解）；UV（MeOH）： $\lambda_{\max}=234\text{ nm}$ （ $\epsilon=18765$ ）及び $254\text{ nm}$ （ $\epsilon=21499$ ）。

#### 実施例 12

4-[3'-(2''-プロピニル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキノ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-199)

実施例 7 に記載したようにして、適するイミン (BP-211, 実施例 4) から BP-199

を調製した。生成物を無色の結晶として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ヘキサンから単離した。

融点：120～121℃（分解）；UV（MeOH）： $\lambda_{\max}=206\text{ nm}$ （ $\epsilon=17328$ ）、 $232\text{ nm}$ （ $\epsilon=18068$ ）及び $252\text{ nm}$ （ $\epsilon=22003$ ）。

#### 実施例 13

4-[3'-(2''-(4' ''-イミダゾリル)エチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキノ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-213)

実施例 7 に記載したようにして、適するイミン (BP-210, 実施例 5) から BP-213 を調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の固体として高純度で単離した（96%、HPLC）。

UV（MeOH）： $\lambda_{\max}=234\text{ nm}$ （ $\epsilon=14113$ ）及び $254\text{ nm}$ （ $\epsilon=1604$ ）。

#### 実施例 14

4-[3'-(2''-p-ヒドロキシフェニルエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキノ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-214)

実施例 7 に記載したようにして、対応するイミン (BP-212, 実施例 6) から BP-214 を調製した。粗生成物を無色の結晶として  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ヘキサンから結晶化させた。

#### 実施例 15

4-[3'-(2''-N-アセチルアミノエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2-



’ - チオキソ-1’ - イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル- ベンゾニトリル。  
(BP-139)

BP-138の遊離アミン (100 mg、 $0.28 \text{ mmol}$ ) を  $(\text{Ac})_2\text{O}$  (5.0 ml) に溶解させ、室温で30分攪拌させた。溶媒を減圧下で除去し、得られたオフホワイトの固体をシリカゲルクロマトグラフィー ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /アセトン; 95:5) により精製すると102 mg (91.6%) の純粋な化合物が得られた。

融点:  $77 \sim 79^\circ\text{C}$  (分解); UV (MeOH):  $\lambda_{\text{max}} = 234 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 18694$ ) 及び  $254 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 21499$ )。

#### 実施例 16

4-[3’-(2’’-アミノエチル-N-(グリシル-N’’-(2’-(トリフェニルメチルチオアセチル)-グリシン)))-4’,4’-ジメチル-5’-オキソ-2’-チオキソ-1’-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-197)

ジシクロヘキシルカルボジイミド (DDC、1.1 mg、 $5.35 \times 10^{-3} \text{ mmol}$ ) 及びBP-138の遊離塩基 (1.9 mg、 $5.35 \times 10^{-3} \text{ mmol}$ ) を、室温においてN-[2-(トリフェニルメチルチオアセチル)]-グリシル-グリシン (2.0 mg、 $4.46 \times 10^{-3} \text{ mmol}$ ) のTHF (0.200 ml) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を  $35^\circ\text{C}$  に2時間加熱した後、更に手を加えることなく分取HPLCにより精製した。収率 = 50.2%。

#### 実施例 17

4-[3’-(4’’-オキシブチル-O-グリシル-N’’-(2-(トリフェニルメチルチオアセチル)-グリシン)))-4’,4’-ジメチル-5’-オキソ-2’-チオキソ-1’-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-198)

N-[2-(トリフェニルメチルチオアセチル)]-グリシル-グリシン (2.0 mg、 $4.46 \times 10^{-3} \text{ mmol}$ ) のTHF (2.00 ml) 攪拌溶液に、DDC (1.1 mg、 $5.35 \times 10^{-3} \text{ mmol}$ )、4-[3’-(4’’-ヒドロキシブチル)-4’,4’-ジメチル-5’-オキソ-2’-チオキソ-1’-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (RU 59063, 2.1 mg、 $5.35 \times 10^{-3} \text{ mmol}$ ) [前述のTeutschらにより記載されたようにして合成した] 及びDMAPの結晶を添加した。室温に

において45分間攪拌した後、生成物を分取HPLCにより単離した。収率=56.8%。

#### 実施例18

4-[3'-(2''-アミノエチル-N-(グリシル-N''-(2-チオアセチル)-グリシン))-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-207)

Bu<sub>3</sub>SiHをBP-197の10%TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>攪拌溶液に添加し、更に手を加えることなく分取HPLCにより精製した。この生成物は、標準的な方法で<sup>99</sup>Tcを複合させるための基質として使用しうる。

#### 実施例19

4-[3'-(4''-オキシブチル-O-グリシル-N''-(2-(チオアセチル)-グリシン)))-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-209)

Bu<sub>3</sub>SiHをBP-198の10%TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>攪拌溶液に添加し、更に手を加えることなく分取HPLCにより精製した。この生成物は、標準的な方法で<sup>99</sup>Tcを複合させるための基質として使用しうる。

#### 実施例20

4-[3'-trans-(2''-プロペニル-3''-トリブチルスタンニル))-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-237)

BP-199 (1.05 g) をN<sub>2</sub>雰囲気下で乾燥トルエン (100 ml) に溶解させた。Bu<sub>3</sub>SnH (1.12 ml) 及びAIBN (68.5 mg) を添加し、反応混合物を還流温度に加熱した。24時間攪拌した後、Bu<sub>3</sub>SnH (0.40 ml) 及びAIBN (10 mg) を追加して添加した。更に還流温度で3時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、減圧下で揮発性物質を除去した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色に近いオイルとして単離した (1.67 g)。

HPLC分析によれば2種類の異性体の存在が示された。

#### 実施例21

4-[3' -trans-(2'' - プロペニル-3'' - ヨード)-4' ,4' - ジメチル-5' - オキソ-2' - チオキソ-1' - イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-305)

BP-237を少量のメタノールに溶解させた。公知の方法 (Hunter & Greenwood, Nature, 1962; 194:495-496 を参照されたい) により、 $\text{Na}[\text{I}^{25}]$  I 又は  $\text{Na}[\text{I}^{31}]$  I 又は  $\text{Na}[\text{I}^{23}]$  I を用いて放射性ヨウ素化した。オートラジオグラフィーを具備する TLC により放射化学収率は50乃至75%であることが示された。

#### 実施例 2 2

4-[3' -(4'' - メタンスルホニロキシブチル)-4' ,4' - ジメチル-5' - オキソ-2' - チオキソ-1' - イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-232)

RU 59063 (前述及び実施例 1 7 の Teutsch らにより記載された) をメチレンクロライドに溶解させ、ピリジンを添加して溶液を0℃に冷却した。 $\text{N}_2$ 雰囲気下でメタンスルホン酸無水物をゆっくり添加し、反応混合物を室温に暖めた。溶液を冷却し、塩化水素化ピリジニウムを濾過した。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、 $\text{CHCl}_3$ /アセトン、勾配100% (85:15) により精製し、無色の固体として単離した。融点114~115℃

#### 実施例 2 3

4-[3' -(4'' - フルオロブチル)-4' ,4' - ジメチル-5' - オキソ-2' - チオキソ-1' - イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-218)

##### a) $^{19}\text{F}$ BP-218

RU 59063 (2.2 g) を攪拌棒とともに100 ml の Schlenk フラスコに入れ、 $\text{N}_2$  雰囲気下に置いた。乾燥メチレンクロライド (15 ml) を添加し、溶液を $\text{N}_2$  雰囲気下で10分間攪拌した。ピリジン (1.66 ml) を添加し、溶液をドライアイス/アセトン浴中で-78℃に冷却した。ジメチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST, 0.905 ml) を滴下し、反応混合物を-78℃において4時間攪拌した。次いで溶液を室温に暖め、乾燥させた。生成物をカラムクロマトグラ

フィーにより無色のオイルとして単離した (260 mg)。

b)  $^{18}\text{F}$  BP-218

全て銀のサイクロトロンターゲット (ターゲット体積  $330\ \mu\text{l}$ ) 中に保持された濃縮された酸素-18 (96% 同位体濃縮) のプロトン照射により  $^{18}\text{F}$  フッ化物イオンを生成した。水性  $^{18}\text{F}$  フッ化物をキャリア無添加 Kryptofix 2.2.2 /  $\text{K}_2\text{CO}_3$  /  $^{18}\text{F}$  に変換した。すなわち、Vacutainer (登録商標) 中のアミノポリエーテル 4,7,13,16,21,24-ヘキサオクサ-1,10-ジアザビシクロ [8.8.8] ヘキサコサン (Kryptofix 2.2.2, 26.0 mg, 0.069 mmol) 及び炭酸カリウム (2.3 mg, 0.0166 mmol) の混合物に  $^{18}\text{O}$  水 /  $^{18}\text{F}$  溶液を添加することにより調製した。容器を  $110^\circ\text{C}$  の油浴中に置き、0.5 乃至  $0.8\ \text{ml}$  の  $\text{CH}_3\text{CN}$  を用い、共沸蒸留により温和な  $\text{N}_2$  流下で水を除去した。

Kryptofix /  $\text{K}_2\text{CO}_3$  /  $^{18}\text{F}$  の無水アセトニトリル ( $500\ \mu\text{l}$ ) 溶液 (1 乃至 50 mCi) を 2.0 mg の 4-[3'-(4''-メタンスルホニロキシブチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル (BP-232) に添加した。反応混合物を  $110^\circ\text{C}$  に 1 時間加熱し、次いで分取 HPLC に注入する前に冷却した。HPLC 精製は C-18 逆相分取カラムで実施し、65 : 35  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  溶媒混合物 ( $2\ \text{ml}/\text{分}$ ) で溶離した。カラム流出液は 254 nm における流動粒子検出器により追跡した。所望の F-18 化合物は 19 分で溶離した。溶媒を減圧下で蒸発させ、 $^{18}\text{F}$  BP-218 を生理食塩水に再び配合した。

放射化学純度を決定するために、放射性 HPLC 及び放射性 TLC の両方を用いた。HPLC による純度は、ODS 逆相カラムを用い、アセトニトリル / 水 (80 / 20) で溶離し、254 nm における UV 検出及び流動粒子検出器により決定した。F-18 BP-218 の保持時間は 6.2 分であった。

放射性 TLC は以下のように実施した。シリカゲルプレート、 $\text{CHCl}_3$  / アセトン (95 : 5)、F-18 BP-218 ( $R_f = 0.5$ )。

実施例 24

7-[5'',5''-ジメチル-4''-オキソ-3''-(4'''-シアノ-3'''-トリフルオ

ロメチルフェニル-1'-イミダゾリジニル)-2"-チオキソ-1"-エチルカルバモキシ]-パクリタクセル。(BP-196)

パクリタクセル (60 mg、0.07 mmol)、イミダゾール (90 mg、1.32 mmol) 及び電磁攪拌棒を装填した丸底フラスコをN<sub>2</sub>雰囲気下に置いた。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) を添加し、溶液を室温で攪拌した。溶液に、1.0 MのClSiEt<sub>3</sub>のTHF溶液を少しずつ添加した (5 × 100 μl、0.5 mmol)。反応の進行をHPLCにより追跡した。完了時に、2'-(トリエチルシロキシ)パクリタクセルを分取HPLCにより精製すると、51.3 mg (75%) 得られた。HPLCによる純度97%。生成物のプロトンNMRは文献値と一致した [Chandhary et al., J. Org. Chem. 1993; 58(15):3798-3799]。

2'-(トリエチルシロキシ)パクリタクセル (30 mg、0.03 mmol) 及びp-ニトロフェニルクロロホルメート (310 mg、1.50 mmol) 及び電磁攪拌棒を装填

した丸底フラスコをN<sub>2</sub>雰囲気下に置いた。ピリジン (200 μl、0.247 mmol) のCH<sub>3</sub>CN (1.0 ml) 溶液を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。生成物、2'-(トリエチルシロキシ),7-(p-ニトロフェニルカルボノキシ)パクリタクセルを分取HPLCにより精製すると、24.2 mg (69%) 得られた。HPLCによる純度は96%であった。

2'-(トリエチルシロキシ),7-(p-ニトロフェニルカルボノキシ)パクリタクセル (28.0 mg、0.014 mmol)、4-[3'-(2"-アミノエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンズニトリル (2 × 8.0 mg、0.44 mmol) 及び電磁攪拌棒を装填した丸底フラスコにCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 μl) を添加した。溶液を室温で4時間攪拌し、生成物、2'-(トリエチルシロキシ),7-[5",5"-ジメチル-4"-オキソ-3"-(4"'-シアノ-3'"-トリフルオロメチルフェニル-1'-イミダゾリジニル)-2"-チオキソ-1"-エチルカルバモキシ]-パクリタクセルを分取HPLCにより精製すると、8.2 mg (85%) 得られた。HPLCによる純度97%。

2'-(トリエチルシロキシ),7-[5",5"-ジメチル-4"-オキソ-3"-(4"'

—シアノ-3' " —トリフルオロメチルフェニル-1' —イミダゾリジニル)-2 " —  
チオキソ-1" —エチルカルバモキシ]-パクリタクセル (5.0 mg、0.004 mmol)  
) 及び電磁攪拌棒を装填した丸底フラスコに蟻酸 (250  $\mu$ l) を添加した。溶液  
を室温で15分間攪拌し、減圧下で揮発性物質を除去した。BP-196を分取HPLC  
により精製すると、4.6 mg (>99%) 得られた。HPLCによる純度は99%であった。

#### 実施例 25

4-[3' -(2 " -(4 " ' (2" ' - 'ヨード)イミダゾイル)エチル)-4' ,4' -ジ  
メチル-5' -オキソ-2' -チオキソ-1' -イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメ  
チル-ベンゾニトリル。(BP-216)

BP-213をメタノールに溶解させた。標準的な方法 [Hunter & Greenwood, Nature  
, 1962; 194: 495-496] により、クロロアミン- T 及び  $\text{Na}^{[^{253}\text{I}]}$  I 又は  $\text{Na}^{[^{131}\text{I}]}$   
I 又は  $\text{Na}^{[^{125}\text{I}]}$  を用いて放射性ヨウ素化した。生成物をHPLCにより精製し  
た。

#### 実施例 26

4-[3' -gem-(2 " -プロペニル-2" -トリブチルスタンニル)-4' ,4' -ジ  
メチル-5' -オキソ-2' -チオキソ-1' -イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメ  
チル-ベンゾニトリル。(BP-300)

BP-199 (2.30 g) を、2種類のゴム隔壁(septa)、 $\text{N}_2$ アダプター及び攪拌  
棒を具備する500 mlの三口丸底フラスコに入れた。乾燥トルエン (30 ml) を  
添加し、次いで  $\text{H SnBu}_3$  (2.48 g) を添加した。 $\text{Pd(P Ph}_3)_4$  (151 mg) をト  
ルエン (30 ml) に溶解させ、先に調製した溶液に迅速に添加した。室温におい  
て24時間攪拌した後、追加の  $\text{Pd(P Ph}_3)_4$  (50 mg) を添加し、反応混合物を6  
5℃に3時間加熱した後、室温で48時間攪拌した。反応混合物を乾燥させ、生  
成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。HPLC分析 (C-18 逆相、  
75:25 ACN/ $\text{H}_2\text{O}$ ) によれば、対応するヨウ素化合物のNMR比較に基  
づいて、大部分の生成物がBP-300で、少量の生成物がBP-237 (79:21) であ  
ることが示唆された。(実施例 29)

## 実施例 27

4-[3'-trans-(2''-プロペニル-3''-ヨード)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-305)

及び

4-[3'-cis-(2''-プロペニル-3''-ヨード)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-307)

BP-237 (純度 82%、残りは対応する cis 異性体 BP-354、370 mg) を  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) に溶解させ、0℃に冷却した。別のフラスコで  $\text{I}_2$  (146 mg) を  $\text{CHCl}_3$  (15 ml) に溶解させ、BP-237の溶液に添加した。室温に2時間置いた後、揮発性物質を除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより分離して精製した。

## 実施例 28

4-[3'-(6''-メタンスルホニロキシヘキシル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-328)

BP-327 (10.4 g) をメチレンクロライド (130 ml) に溶解させ、ピリジン (2.5 ml) を添加して溶液を  $\text{N}_2$  雰囲気下で 0℃に冷却した。メタンスルホン酸無水物 (5.5 g) をメチレンクロライド (100 ml) に溶解させ、得られた透明の溶液を前者の溶液にゆっくり添加した。0℃に30分間置いた後、溶液を室温に暖め、その間に揮発性物質を減圧下で除去した。粗生成物を最少限のクロロホルムに溶解させ、濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。適するフラクションを一緒にして揮発性物質を除去すると、淡褐色のオイルとして生成物が得られた (8.8 g、HPLCによる純度 98%)。

## 実施例 29

4-[3'-(6''-チオヘキシル)ヘキシル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル

。(BP-332)

BP-328 (1.10 g) をメチレンクロライド (35 ml) に溶解させた。別のフラスコに、ヘキサンチオール (315  $\mu$ l) 及びトルエン (10 ml) を入れた。ナトリウムメトキシド (403  $\mu$ l, 5.5 M) を添加し、溶液を10分間攪拌した。得られた懸濁液を、迅速に攪拌しながらBP-328の溶液に滴下した。12時間攪拌した後、溶液をストリッピングして、粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、25%の回収率で透明なオイル (160 mg) として単離した。更に、未反応BP-328も回収した (50%)。

### 実施例 30

4-[3'-(2''-N-(p-ヒドロキシフェネチル)アミドエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-231)

100 mlのSchlenk フラスコに、BP-138 (430 mg, 1.20 mmol)、Bolton-Hunter 試薬 (318 mg, 1.20 mmol) 及び攪拌棒を入れた。無水THF (5 ml) をガス気密シリンジにより添加し、反応混合物をN<sub>2</sub>雰囲気下室温において攪拌した。1時間後、揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を、勾配溶離液

(100%CHCl<sub>3</sub>、80:20CHCl<sub>3</sub>/アセトン) を用い、カラムクロマトグラフィー(230~400メッシュSiO<sub>2</sub>、20 g、CHCl<sub>3</sub>を充填)で精製した。適するフラクション(TLCにより決定)を一緒にして揮発性物質を除去すると、64%の収率で、白色固体(385 g)として生成物が得られた。HPLCによる純度は99.0%であった。UV(MeOH):  $\lambda_{max} = 206 \text{ nm} (\epsilon = 9553)$ 、 $228 \text{ nm} (\epsilon = 9872)$  及び  $254 \text{ nm} (\epsilon = 8339)$ 。

### 実施例 31

4-[3'-(2''-N-(3'',5''-ジヨード-4'''-ヒドロキシフェネチル)アミドエチル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(BP-248)

BP-231 (54.2 mg, 0.107 mmol) 及びクロロアミン-T (60 mg) を丸底フラスコに入れ、CHCl<sub>3</sub> (6 ml) を添加した。ヨウ素 (6.05 mg) を添加した



。メタノール (3 ml) を室温で攪拌しながら滴下した。溶液は橙色になった。1 時間後、反応を停止し (5 ml の  $H_2O$  に 50 mg の  $Na_2S_2O_5$ )、生成物を  $CHCl_3$  (2 × 10 ml) で抽出した。有機層を一緒にして乾燥させ、揮発性物質を除去した。粗生成物を、勾配溶離液 (100  $CHCl_3$ 、95 : 5  $CHCl_3$ /アセトン) を用い、カラムクロマトグラフィー ( $SiO_2$ 、5 g、 $CHCl_3$  を充填) で精製した。純度は HPLC に基づいて 97% であった。質量スペクトル:  $MH^+$  (757)。

### 実施例 32

4-[3'-(6''-ヒドロキシヘキシル)-4',4'-ジメチル-5'-オキソ-2'-チオオキソ-1'-イミダゾリジニル]-2-トリフルオロメチル-ベンゾニトリル。(B P-327)

6-ヒドロキシヘキシルアミン及びアセトンシアノヒドリン (13.9 g、75.7 mmol) から誘導されたアミノシアノプロパンを THF (100 ml) に溶解させた。別のフラスコに置換アリールイソチオシアネート (17.2 g、75.7 mmol) を入れ、それに THF (50 ml) 及び  $NEt_3$  (2.0 ml) を添加した。後者の橙色の溶液を攪拌しながら前者の溶液に添加した。12 時間後、揮発性物質を減圧下で除去すると、粘性の橙色のオイルとして粗イミン環化生成物が得られた。この生成物をメタノール (350 ml) に溶解させ、 $HCl$  (2 N、94 ml、0.187 mmol)

に暴露した。熱を発生した。30 分後、揮発性物質を減圧下で除去した。生成物を、カラムクロマトグラフィー (250 g、 $SiO_2$ 、 $CHCl_3$ ) 及び勾配溶離液 (100  $CHCl_3$ 、80 : 20  $CHCl_3$ /アセトン) を使用して精製した。26.0 g の生成物が得られた (淡褐色のオイル)。HPLC による純度: 98.8%。

### 試験

全ての化合物をヒトの血漿中 38℃ において 3 時間インキュベーションすることにより安定性を調べ、その後高圧液体クロマトグラフィーにより分析した。試験した全ての化合物はこれらの条件下で安定であることが見出された。

全ての化合物を、通常のヒトの細胞株及び、ヒトの前立腺癌細胞株である、PC-3、DU-145、及び LnCAP を含む癌のヒトの細胞株のパネル上で選別した。この実

験の目的は、細胞障害及び細胞増殖抑制効果を測定することにより細胞成長の阻害を評価することである。

細胞 ( $10^4$ /ウェル) を以下の対照とともに96ウェルのプレート上に置いた。無細胞及び毒性対照 ( $1 \times 10^{-3}$  Mドデシル硫酸ナトリウム (SDS))。薬剤はエタノール中で希釈し、ウェルに直接添加した。プレートを加湿インキュベータ中で、無菌空気中に5%の二酸化炭素が存在する雰囲気下37℃で72時間インキュベートした。 $50 \mu\text{l}$  の2,3-ビス-(メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル)-5-[(フェニルアミノ)カルボニル]-2H-テトラゾリウムヒドロキシド (XTT) の食塩加リン酸緩衝液 (PBS、100 mM) 溶液 ( $1 \text{ mg/ml}$ ) を各ウェルに添加した。生存可能な細胞の存在下では、この無色の透明な溶液は酵素的に変換されて、450 nmにおいてマイクロプレートリーダー (Molecular Devices The mmomax) を用いて読めるピンク色になった。細胞成長の阻害は、細胞の生存度を数える血球計数器により測定した。(表 I)。

これまで研究されてきた化合物の結果は表 I 及び表 I I に示されている。BP-82 の細胞増殖抑制効果はPC-3ヒト細胞株において示されるが(表 I I)、化合物BP-196及びBP-199については成長の阻害(主として細胞障害を反映するが、細胞増殖抑制性は不明瞭である)が示される。

BP-196の細胞障害がタキソール部分に帰するか否かは明白ではない。通常の細胞に対するこの化合物の毒性もまた非常に高い。

他方、少なくともある種のアンドロゲン受容体を含むヒトの前立腺癌株において細胞障害性であるが、種々のその他のヒトの形質転換及び通常の細胞においては細胞障害性が低いBP-199については、そのような標的がおこると思われる。

現在及び新規化合物のアンドロゲン及び抗アンドロゲン活性は、Fuhrman らにより記載されている特定アッセイで試験した。[J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1992; 42: 787-793]。このアッセイは、ヒトのアンドロゲン受容体に移植されたサルから誘導されたCV-1細胞を使用する。

表 I

72時間における細胞増殖の阻害  
 選択した新規抗アンドロゲンの細胞障害効果

		IC <sub>50</sub> [M]		
細胞株	腫瘍	BP-82	BP-196	BP-199
DU-145	ヒトの前立腺 (受容体不十分)	$1.39 \times 10^{-5}$	$8.67 \times 10^{-7}$	$8.51 \times 10^{-5}$
Ln CAP	ヒトの前立腺 (アンドロゲン受容体有)	$6.60 \times 10^{-5}$	$1.31 \times 10^{-7}$	$8.20 \times 10^{-7}$
PC-3	ヒトの前立腺 (アンドロゲン受容体ほとんど無し)	$3.15 \times 10^{-5}$	$3.72 \times 10^{-8}$	$1.32 \times 10^{-7}$
MCF-7	ヒトの乳房	$5.00 \times 10^{-5}$	$9.89 \times 10^{-7}$	$1.00 \times 10^{-4}$
MCF-7/ADR	ヒトの乳房 (アドリアマイシン抵抗性)	$1.51 \times 10^{-5}$	$1.00 \times 10^{-5}$	$1.00 \times 10^{-5}$
Ovcar 3	ヒトの卵巣	$9.65 \times 10^{-6}$	$5.00 \times 10^{-8}$	$>10^{-4}$
Molt-4	ヒトのT-細胞 白血病	$4.88 \times 10^{-5}$	$1.47 \times 10^{-7}$	$>10^{-4}$
L-1210	マウスの白血病	$2.50 \times 10^{-5}$	$9.70 \times 10^{-7}$	$1.10 \times 10^{-5}$
新規				
NH DF	皮膚の繊維芽細胞	$9.17 \times 10^{-5}$	$1.07 \times 10^{-7}$	$>10^{-4}$
(ヒト)				
HLF-1	通常の肺2倍体	$3.90 \times 10^{-5}$	$8.06 \times 10^{-6}$	$>10^{-4}$
(ヒト)				
CHO	中国のハムスター 卵巣	$3.45 \times 10^{-5}$	$8.76 \times 10^{-6}$	$1.28 \times 10^{-5}$

表 I I

相対的な成長阻害\*

6日後の $10^{-5}$ Mにおけるヒダントイン誘導体

化合物	生存する細胞数 (対照に対する%)	観察
BP-82	約70%	成長減少のみ
BP-196	約100%	細胞障害細胞死亡
BP-199	約70%	成長減少のみ
BP-213	約40%	ある程度の細胞障害 及び成長減少
BP-231	約30%	成長減少のみ

\* 細胞密度  $10^4$ /ウェル

表 I I I

現在及び新規抗アンドロゲンの抗アンドロゲン効力(IC<sub>50</sub>)

CV1-3.9.2 細胞におけるトランス活性化

0.1nM のテストステロンによる刺激

化合物	IC <sub>50</sub> [nM]
サイプロテロンアセテート	11
RU59063 **	23
Hydroxyflutamide	35 (結合親和性[Kf]* =280
Casodex	180
BP-134	21
BP-135	158
BP-136	200
BP-137	20
BP-138	139
BP-139	239
BP-199	15 (結合親和性[Kf]* =5
BP-82	約6.5
BP-163	217
BP-307	7 (結合親和性[Kf]* =24
BP-305	100 (結合親和性[Kf]* =15
BP-306	10 (結合親和性[Kf]* =23
BP-82	-6.5 (結合親和性[Kf]* =28
BP-231	260 (結合親和性[Kf]* =56
BP-328	NA (結合親和性[Kf]* =52
BP-218	NA
BP-332	NA

\* Kf= 競合因子、Kf=1 R1881と同じ

\*\* Teutschにより記載されている

表 I V

CV1-3.9.2 細胞における抗アンドロゲンのアンドロゲン活性

試験化合物*	CAT 活性 [cpm]
BtOH**	2250
R1881 (0.1nM) **	5400
R1881 (1.0nM) **	5600
R1881 (10nM) **	6700
RU59063	2600
BP-134	1600
BP-135	1900
BP-136	1800
BP-137	2000
BP-138	1600
BP-139	1500
BP-82	1300
BP-163	2100

\* 指示された以外は、全ての化合物は 1 $\mu$ M で試験した。

\*\* 対照

前記の結果から、本発明の化合物が種々の薬剤を細胞のアンドロゲン受容体に導くのに種々の利点を提供することは明らかである。実質的な治療指数は腫瘍細胞及び通常の細胞間に利用できる。化合物は安定であり、種々の方法で容易に配合しうる。更に、本発明の化合物は、アンドロゲン受容体、細胞障害剤、対照剤、放射性原子等を有する腫瘍細胞に運ぶためのビヒクルとして使用しうる。このようにして、アンドロゲン受容体を有する腫瘍は視覚化され、治療的に処理しうる。

本明細書に記載されている全ての刊行物及び特許出願は、個々の刊行物及び特許出願が特別に個々に参考として導入されているのと同程度に参考として導入されている。

本発明を十分に記載したが、請求の範囲の精神又は範囲を逸脱することなく多くの変化及び修正をなしうることは当業者には明らかであろう。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US96/10286

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : A61K 31/415; C07D 233/84, 233/86, 233/72, 233/88, 405/04, 405/06.

US CL : 514/386, 342, 391; 548/311.1, 317.1, 318.5, 320.1, 320.5.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/386, 342, 391; 548/311.1, 317.1, 318.5, 320.1, 320.5.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  
Please See Extra Sheet.

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,411,981 A (GAILLARD-KELLY ET AL.) 02 May 1995, examples 22, 23, 25, 31, 32, 43-46, 58, 65, 69-81, and 84-91 as well as column 46, line 55 to column 47, line 28.	1-16
X	EP 0,494,819 A1 (ROUSSEL-UCLAF) 15 JULY 1992, examples 22, 23, 25, 31, 32, and 43-46 as well as page 28, line 15 to page 29, line 8.	1-16
A	EP 0,436,426 B1 (ROUSSEL-UCLAF) 10 July 1991, entire document.	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

04 SEPTEMBER 1996

Date of mailing of the international search report

04 OCT 1996

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

FLOYD D. HIGEL

Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)\*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US96/10286

**B. FIELDS SEARCHED**

Documentation other than minimum documentation that are included in the fields searched:

Chemical Abstracts

Index Chemicus

Current Abstracts of Chemistry



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 405/06	2 3 3	C 0 7 F 7/22	S
C 0 7 F 7/22		C 0 7 K 5/062	
C 0 7 K 5/062		A 6 1 K 37/02	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L, U, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, S, Z, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, I, L, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, R, U, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 ダグラス ジェームズ ゴードン ザ サード

アメリカ合衆国 カリフォルニア州  
92130 サン ディエゴ モラターラ テラス 4066

(72)発明者 キャンピオン ブライアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州  
92075 ソラナ ビーチ サウス リオス  
アベニュー 122-#5

(72)発明者 ラシードロ ウォルフガング

アメリカ合衆国 カリフォルニア州  
92037 ラ ジョラ ブロスベクト ストリート 307